

Rep'd PCT/BTO / 09 MAR 2005
PCT/IS 03/01849 #2

REC'D 29 SEP 2003

WIPO PCT

RO/KR 08.09.2003



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0054808
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 09월 11일
Date of Application SEP 11, 2002

출원 인 : 한림제약(주)
Applicant(s) HANLIM PHARMACEUTICAL CO., LTD.

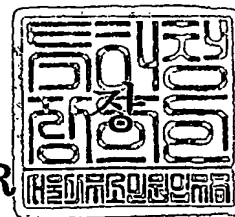
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



2003 년 08 월 14 일

특 허 청

COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】	명세서 등 보정서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.11.08
【제출인】	
【명칭】	한림제약 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004403-8
【사건과의 관계】	출원인
【대리인】	
【성명】	박사룡
【대리인코드】	9-1998-000198-9
【포괄위임등록번호】	2002-070614-1
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0054808
【출원일자】	2002.09.11
【심사청구일자】	2002.09.11
【발명의 명칭】	엘 -(+)-타르트레이트를 이용한 에스-(-)-암로디핀의 제 조방법
【제출원인】	
【접수번호】	1-1-02-0296566-99
【접수일자】	2002.09.11
【보정할 서류】	명세서등
【보정할 사항】	
【보정대상항목】	별지와 같음
【보정방법】	별지와 같음
【보정내용】	별지와 같음
【취지】	특허법시행규칙 제13조·실용신안법시행규칙 제8조의 규정 에 의하여 위와 같 이 제출합니다. 대리인 박사룡 (인)

1020020054808

출력 일자: 2003/8/19

【수수료】

【보정료】 0 원

【추가심사청구료】 0 원

【기타 수수료】 0 원

【합계】 0 원

【보정대상항목】 발명(고안)의 명칭

【보정방법】 정정

【보정내용】

엘-(+)-타르트레이트를 이용한 에스-(-)-암로디핀의 제조방법 {Process for the preparation of S-(-)-amlodipine by use of L-(+)-tartrate}

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0001
【제출일자】	2002.09.11
【발명의 명칭】	엘 -(+)-타르트레이트를 이용한 에스-(-)-암로디핀의 제조 방법
【발명의 영문명칭】	Process for the preparation of S-(-)-amrodipine by use of L-(+)-tartrate
【출원인】	
【명칭】	한림제약 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004403-8
【대리인】	
【성명】	박사룡
【대리인코드】	9-1998-000198-9
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정유섭
【성명의 영문표기】	CHUNG, You-Sup
【주민등록번호】	511218-1010817
【우편번호】	442-400
【주소】	경기도 수원시 팔달구 망포동 488번지 늘푸른 벽산아파트 101동 802 호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	하문천
【성명의 영문표기】	HA, Mun-Choun
【주민등록번호】	731201-1822719
【우편번호】	449-812
【주소】	경기도 용인시 포곡면 둔전리 인정 멜로디아파트 105동 1707호
【국적】	KR
【심사청구】	청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인
박사룡 (인)

【수수료】

【기본출원료】 12 면 29,000 원

【가산출원료】 0 면 0 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 4 항 237,000 원

【합계】 266,000 원

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 위임장[추후제출]_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 L-(+)-타르트레이트를 이용하여 광학 이성질체 R-(+)-암로디핀을 제거하고 여액에 메틸렌클로라이드를 첨가하여 순수한 S-(-)-암로디핀 에난치오머를 분리하는 대단히 간편하고 경제적인 방법에 관한 것이다.

【대표도】

도 1

【색인어】

L-(+)-타르트레이트, S-(-)-암로디핀

【명세서】**【발명의 명칭】**

엘-(+)-타르트레이트를 이용한 에스-(-)-암로디핀의 제조방법 {Process for the preparation of S-(-)-amrodipine by use of L-(+)-tartrate}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 S-(-)-암로디핀-헤미-L-타르트레이트-DMSO-용매화물의 NMR 차트,

도 2는 S-(-)-암로디핀-헤미-L-타르트레이트-수화물의 NMR 차트,

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<3> 본 발명은 L-(+)-타르트레이트를 이용하여 광학 이성질체 R-(+)-암로디핀을 제거하고 여액에 메틸렌클로라이드를 첨가하여 순수한 S-(-)-암로디핀 에난치오머를 분리하는 효과적인 방법에 관한 것이다.

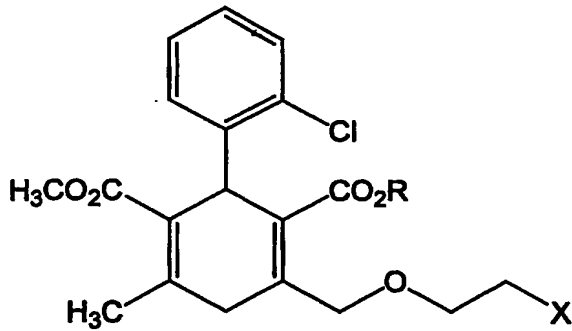
<4> 암로디핀 1a 및 그의 염은 장기간 작용하는 칼슘채널 차단제이므로, 협심증, 고혈압 및 울혈성 심마비와 같은 심장혈관계 질환의 치료에 유용하다. 암로디핀의 2가지 에난치오머 및 이들의 염은 상이한 약물학적 프로파일을 갖는다. S-(-)-이성질체는 보다

강력한 칼슘 채널 차단제이고, R-(+)-이성질체도 아테롬성 동맥경화증의 치료 또는 예방에 활성을 나타낸다.

<5> 문헌 [J.E. Arrowsmith 등, J. Med. Chem. (1986) 29 1969]에는 디아스테레오머성 아미드 에스테르 1b의 분리에 의해 암로디핀의 2가지 이성질체를 분리하는 방법이 기재되어 있고, 유럽 특허 제 A331315호[J.E. Arrowsmith]에는 산 1c에 신코니딘을 사용하여 염을 제조한 후 광학분할하여 궁극적으로 에난치오머적으로 순수한 암로디핀 이성질체를 얻는 방법이 기재되어 있다. 문헌 [S. Goldman 등, J. Med. Chem. (1992) 35 334]에는 디아스테레오머성 아미드 이성질체 1d를 크로마토그래피적으로 분리하는 방법이 기재되어 있으며, 한국 특허 등록번호 10-0188980[스파고 피터 라이오넬, PCT/EP 1995/00847]에는 타르타르산에 의한 염 형성을 거쳐 암로디핀의 광학 이성질체를 분리하는 방법이 설명되어 있다.

<6> 화학식 1

<7>



- (a) $R = CH_2CH_3$, $X = NH_2$
- (b) $R = CH_2CH(OCH_3)Ph$, $X = N_3$
- (c) $R = H$, $X = N_3$
- (d) $R = CH_2CH_3$, $X = (1S)\text{-캄파노일아미노}$

<8> 이중 한국 특허 등록번호 10-0188980[스파고 피터 라이오넬, PCT/EP 1995/ 00847]은 높은 수율과 광학적 순도를 보이지만, 가격이 고가인 D-(-)-타르타르산으로 S-(-)-암로디핀을 분리하므로써 경제적인 측면에서 한계가 있다. 이에 본 연구자들은 보다 저렴한 L-(+)-타르타르산으로 S-(-)-암로디핀을 분리하는 방법을 개발하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<9> 본 발명은 공지의 방법에 비하여 값싼 L-(+)-타르타르산을 이용하여 암로디핀의 S체를 높은 수율과 만족할만한 에난티오머 초과량(e.e)을 제공하고, 기존의 광학분리의 방법에 비해 처리절차가 간편하고, 보다 경제적인 방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- <10> 본 발명은 L-(+)-타르타르산으로 라세미체 암로디핀 중 S-체를 만족할 만한 수율과 에난티오머 초과량(e.e)으로 광학분할하는 방법을 제공한다. 이때 사용되어지는 L-(+)-타르타르산은 암로디핀 1몰당 약 0.50~0.55몰의 양으로 사용된다. 사용되는 라세미체 암로디핀 유리염기(Free base)의 g당 5배의 DMSO mL를 사용하여 L-(+)-타르타르산과 반응시켜, 생성되는 (R)-(+)-암로디핀-헤미-L-타르트레이트-DMSO 용매화물이 침전되며, 이 침전물을 완전하게 감압필터를 이용하여 거른뒤, 이의 DMSO 여액에 CH_2Cl_2 를 반응에 사용한 DMSO양의 1~2배를 넣고 교반시켜 생성되는 침전물을 거른다.
- <11> DMSO여액중 CH_2Cl_2 을 넣은 혼합용매중에서 생성된 침전물은 (S)-(-)-암로디핀-헤미-L-타르타르산 염으로 S(-)-암로디핀을 제조하기에 바람직한 염기로는 금속 수화물, 산화물, 탄산염, 중탄산염 및 아미드가 있다. 바람직하게는 예를들어 중탄산나트륨이다.
- <12> 본 발명의 방법은, (R)-(+)-암로디핀-헤미-L-타르타르산 염과 (S)-(-)-암로디핀-헤미-L-타르타르산 염의 DMSO 용액중에서의 용해도 차이를 이용한 것이다. 기존의 방법은 (R)-(+)-암로디핀-헤미-L-타르타르산 염이 먼저 석출이 되면서도, 용액중에 아직 남아 있기 때문에 여액을 이용한 (S)-(-)-암로디핀-헤미-L-타르타르산 염을 높은 수율과 e.e 을 가지는 (S)-체 Free base을 얻을 수가 없었으며, 대신 D(-)-타르타르산을 이용하여 S(-)-암로디핀-헤미-D-타르타르산 염을 같은 조건에서 결정으로 얻는 방법을 개발하였다. 이에 본 발명의 연구자들은 (R)-(+)-암로디핀-헤미-L-타르타르산 염의 형태는 (R,S)-암로디핀 gram 수의 5배 이하의 ml 수 DMSO용액에서 거의 석출된다는 사실에 착안하여 사용하는 DMSO 용매를 Free Base 1g당 5mL 의 비율로 사용하여 반응시킬 경우 먼저 생성되는 (R)-(+)-암로디핀-헤미-L-타르타르산 염과 소량의 (S)-(-)-암로디핀-헤미-L-

타르타르산 염이 함께 생성되어 침전물로써 빠져나오며 그만큼 여액은

(S)-(-)-암로디핀-헤미-L-타르타르산 염의 형태로 보다 순수하게 용액중에 남게 된다는 사실을 발견하였다.

<13> 여액을 이용한 (S)-(-)-암로디핀-헤미-L-타르타르산 염의 결정석출법은 반응시 사용한 DMSO 용액량의 1~2배에 해당하는 CH_2Cl_2 을 넣고 실온에서 교반시키므로써 얻을수 있고 이를 여과하기 전에 2시간정도의 냉각시간을 가진다. 이의 얻어진 고상물을 메탄올 용액중에서 가온하여 완전히 녹인뒤 냉각시 생성된 고상물을 실온에서 교반한 후 여과하여 순도 높은 (S)-(-)-암로디핀-헤미-L-타르타르산 염의 형태를 얻을수 있으며, 이 화합물을 중탄산나트륨과 같은 염기로 처리함으로써 순수한 (S)-체 Free Base를 얻을수 있다.

<14> 이와같이 본 특허의 방법은 값싼 L-(+)-타르타르산을 이용하여 암로디핀의 S체를 높은 수율과 만족할만한 에난티오머 초과량(e.e)을 제공하고, 기존의 광학분리의 방법에 비해 보다 경제적인 방법과 처리철차를 제공하며, 이 S-(-)-암로디핀과 니코티닉에시드를 반응시켜 제제학적으로 안정하고 약효면에서 우수한 S-(-)-암로디핀 니코티네이트를 얻는다.

<15> 반응식 1

<16>

L-타르타르산

(R,S)-암로디핀 -----> 고상물 -----> 여과 ----->

DMSO (ca. 5배)

여액 -----> S-(-)-암로디핀=헤미-L-타르트레이트-DMSO-용매화물 ----->

1 ~ 2배

MeOH

CH₂Cl₂NaHCO₃

니코티닉에시드

S-(-)-암로디핀- 헤미-L-타르트레이트-수화물 -----> S-(-)-암로디핀 ----->

CH₂Cl₂

MeOH

S-(-)-암로디핀 니코티네이트

<17>

본 발명을 다음 실시예로 예시한다.

<18>

광학순도는 Jasco DIP-1000 으로 측정하였다.

<19>

실시예 1

<20>

(R,S)-암로디핀으로부터 (S)-암로디핀의 제조

<21>

DMSO 25 mL중에서 교반시킨 (R,S)-암로디핀 10g(24.46mmole)의 용액에 DMSO 25 mL 중의 L-(+)-타르타르산 1.872 g(0.51몰 당량)의 용액을 첨가하였다. 5분 이내에 침전이 개시 되었고, 생성된 슬러리를 실온에서 철야 교반하였다. 생성된 고상물을 여과시켜 제거하고 얻어진 DMSO 여액에 CH₂Cl₂ 50-60 mL을 넣고 실온에서 40hr 교반하여 생성된 슬

러리를 2시간 냉각하여 교반시킨뒤 생성된 고상물(S-(-)-암로디핀-헤미-L-타르트레이트-DMSO-용매화물, 도 1)을 여과하여 수집한뒤 이 고상물을 메탄올 25 mL에 넣고 환류하여 완전히 용해시킨뒤 냉각시 고상물이 침전되었고, 이 슬러리를 실온에서 철야 교반하였다. 고상물을 여과시켜 수집하고 50℃ 진공중에서 철야 건조시켜 얻은 고상물(S-(-)-암로디핀-헤미-L-타르트레이트 수화물, 4.92 g, 도 2)을 CH₂Cl₂ 44 mL에 슬러리화 시킨후 냉각하에서 2N NaHCO₃ (aq) 44 mL을 넣은뒤 20분 동안 교반시킨 뒤 유기용액층을 취한후 증류수로 2회 세척한후 유기층을 농축하여 얻은 오일상 또는 고상물질을 n-hexane/EtOAc =2/1 용액을 사용하여 완전히 녹인뒤 냉각하여 생성된 고상물을 여과하여 수집하고, 50℃ 진공중에서 철야 건조시켜 S-(-)-암로디핀 3.45g (69 %)을 얻었다.

<22> 수율 : 69%

<23> 융점 : 108 ~ 110℃

<24> ¹H-NMR (CD₃OD) : 7.03 ~ 7.41(m, 4H), 5.39(s, 1H), 4.67(gq, 2H),

<25> 3.98 ~ 4.06(m, 2H), 3.55 ~ 3.58(t, 2H), 3.57(s, 3H)

<26> 2.86(m, 2H), 2.33(s, 3H), 1.15(t, 3H)

<27> [α]_D²⁵ = -31.2(c=1, MeOH)

<28> 키랄 HPLC : 97.9% ee

【발명의 효과】

<29> 본 발명의 방법은 공지 방법에 비하여 값싼 L-(+)-타르타르산을 이용하여 암로디핀의 S체를 높은 수율과 만족할만한 에난티오머 초과량(e.e)을 제공하고, 기존의 광학분리의 방법에 비해 처리절차가 간편하고, 보다 경제적인 방법을 제공한다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

(R,S)-암로디핀을 DMSO중에서 L-(+)-타르타르산을 가한 후 생성된 고상물을 제거한 여액에 메틸렌클로라이드를 가하여 S-(-)-암로디핀-헤미-L-타르트레이트-DMSO-용매화물을 석출시키고 이 고상물을 메탄올로 처리하여 S-(-)-암로디핀-헤미-L-타르트레이트 수화물을 얻고 이를 염기/ CH_2Cl_2 로 처리하여 S-(-)-암로디핀을 제조하는 방법.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, (R,S)-암로디핀 몰수당 약 0.5 ~ 0.55배의 몰수의 L-(+)-타르타르산을 가하는 방법.

【청구항 3】

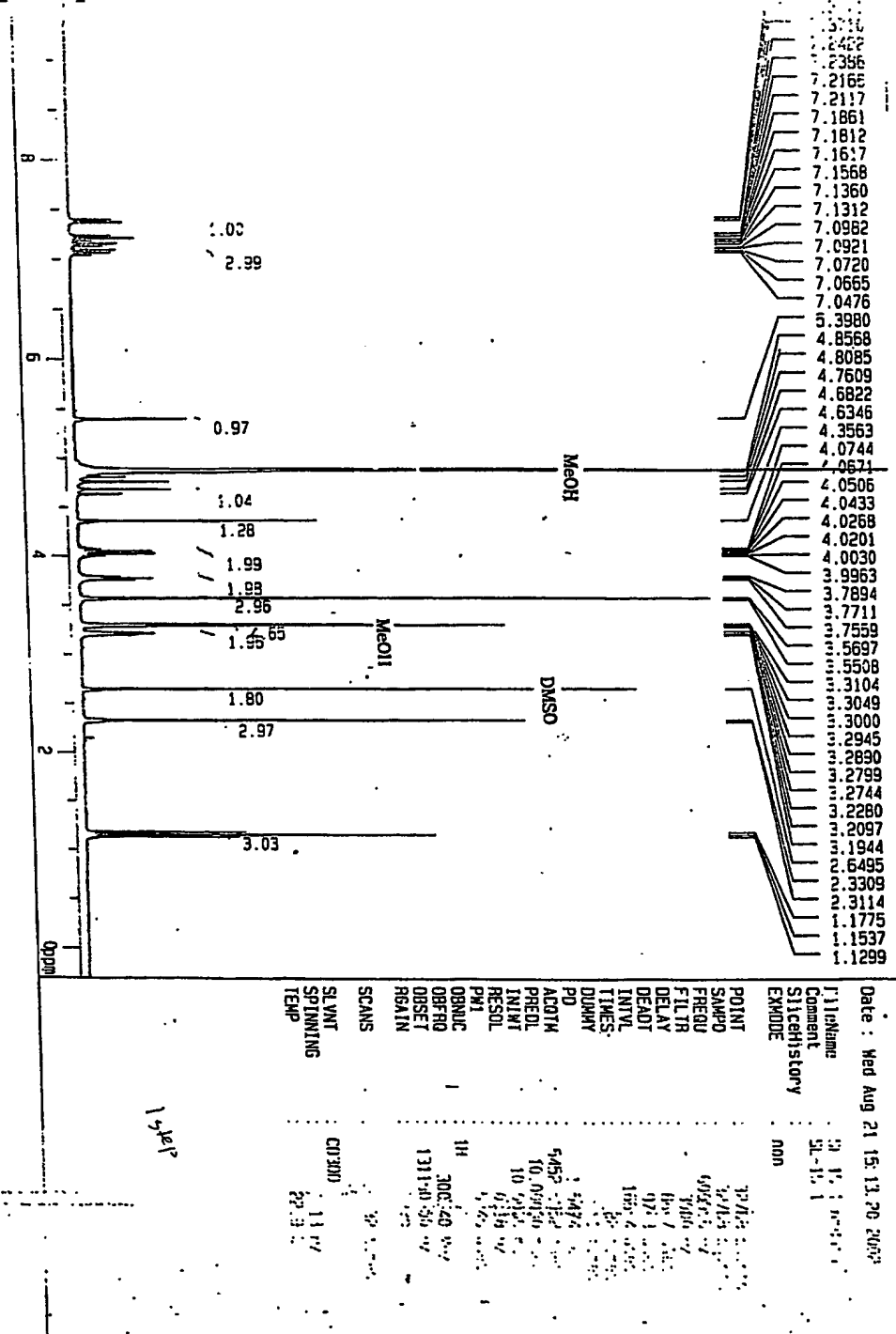
제 1항에 있어서, 여액중의 DMSO양의 1~2배의 메틸렌클로라이드를 가하는 방법.

【청구항 4】

제 1항에 있어서, 염기로서 금속 수화물, 산화물, 탄산염, 중탄산염 및 아미드에서 선택된 염기를 사용하는 방법.

【도면】

【도 1】



【도 2】

